

SIMULATIONSERGEBNISSE TRANSIENTER VORGÄNGE IN DER DYNAMIK DER MENSCHLICHEN BLUTZUCKERREGULATION

Wolfgang Weber, Matthias Ortmann
und Mohammad Ashfaq

Kurzfassung. Das in [1] vorgestellte mathematische Modell für den menschlichen Blutzuckerhaushalt, das dort mit ersten bereits gemessenen Patientendaten gute Trendübereinstimmungen zeigte, wurde Grundlage von weiteren Vergleichen zwischen der Simulation und den gemessenen dynamischen Blutzuckerverläufen eines Typ-2-Diabetikers. Die vorliegende Arbeit geht insbesondere auf verschiedene Strategien der Kohlehydrat- und Insulinzufuhr sowie auch auf typische Patientenfehler ein, wo insbesondere Diätfehler und irrtümlich falsch gegebene Insulindosen zu unerwünschten Blutzuckerverläufen führen, bei denen nur durch eine geeignete Strategie des Patienten Gegensteuerungen zur Wirkung gebracht werden können.

1. Die zugrunde gelegte dynamische Struktur der Blutzuckerregelung

Das in der genannten Arbeit [1] erarbeitete dynamische Modell der Blutzuckerregelung im menschlichen Körper sei anhand von Bild 1 noch einmal in Erinnerung gerufen. Dieses Bild zeigt sowohl die dynamische Berücksichtigung von Glukose- und Insulinzufuhr verschiedener Typen von Kohlehydraten bzw. Insulinsorten, als auch den Einfluss von bestimmten Tabletten auf den Glukoseübergang ins Blut bzw. die Stimulation evtl. noch vorhandener restlicher Eigeninsulinproduktionen durch den Pankreas. Auch sind zeitliche Abhängigkeiten von Resistenzfaktoren

Manuscript eingegangen Sep. 10, 1999.

Prof. Dr. Ing. Dr.E.h. Weber leitet den Lehrstuhl für Datenverarbeitung der Ruhr-Universität Bochum, dem Dipl.-Ing. Ortmann als Wissenschaftlicher Mitarbeiter angehört. Dipl.-Ing. Ashfaq wirkte als studentischer Mitarbeiter bei der Durchführung der Simulationen mit. E-mails: [weber, ortman]@etdv.ruhr-uni-bochum.de.

gegen die Insulinwirkung sowie körperliche Aktivitäten auf den Zuckerabbau berücksichtigt. Ein weiterer Teil des Simulationsmodells berücksichtigt den ständigen Abbau und Neuaufbau der gespeicherten Körperglukosemenge sowie den von hier regulativ wirksamen Notmechanismus bei starken Unterzuckerungszuständen.

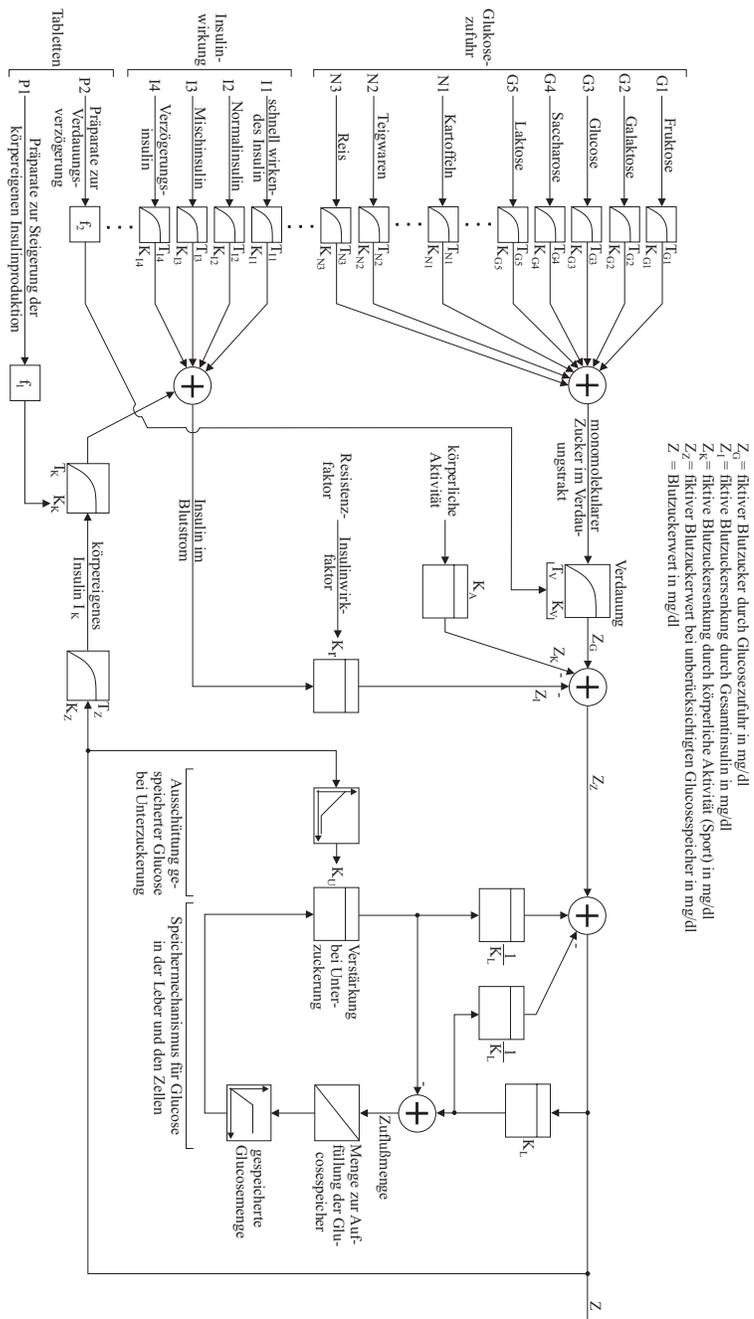
Es sei betont, dass sämtliche Zeitkonstanten, Verstärkungsfaktoren und weitere Parameter dieses Simulationsmodells lediglich aus den vorliegenden körperlichen Parametern eines einzelnen Patienten in grober Schätzung angenähert wurden, wobei allerdings das in guter Genauigkeit vorliegende messtechnische Material von Kohlehydratzufuhr und Insulingaben eine gute Basis bildete.

Dieses dynamische Modell war in einer auf einem handelsüblichen PC ablauffähigen Simulation realisiert worden, durch die beliebige transiente Vorgänge im Blutzuckerlauf dieses speziellen ins Auge gefassten Patienten simuliert werden konnten und sich mit bereits vorliegendem Datenmaterial vergleichen ließen.

2. Der Einfluss von verschiedenen KE-Gerüsten und Insulinstrategien

Zunächst wurden mit dem Simulationsmodell verschiedene Kohlehydratgerüste in ihrer Wirkung auf den Blutzuckerlauf in einem 24-Stundenablauf simulatorisch ermittelt, wobei ein bestimmtes Insulinprofil von Mischinsulin Actraphane 30/70 um 6 Uhr früh und um 18 Uhr abends angenommen wurde, wie es bei diesem Patienten in seinem bereits einigermassen ausgeglichenen Zuckerstoffwechsel über längere Zeiträume hinweg vorlag.

Bild 2 zeigt etwa den Simulationsverlauf für die Blutzuckergröße über 25 Stunden hinweg, wobei der Abszissenwert 0 der Zeitachse dem Zeitpunkt 6 Uhr früh, und 25 dem Zeitpunkt 7 Uhr früh des Folgetages entspricht. Das KE-Gerüst war hier, wie beim Patienten selbst auch mit 6 Mahlzeiten in dreistündigem Abstand zwischen 6 Uhr früh und 21 Uhr abends angenommen, wobei die Hauptmahlzeiten (6 Uhr, 12 Uhr, 18 Uhr) mit je 3 Kohlehydrateinheiten und die 3 Zwischenmahlzeiten (9 Uhr, 15 Uhr, 21 Uhr) mit je 1 Kohlehydrateinheit angesetzt waren. Der Patient hatte in diesem Zeitraum jeweils mit etwa 15 bis 20 Minuten Vorlauf vor den beiden Hauptmahlzeiten Frühstück (6 Uhr) und Abendessen (18 Uhr) eine Dosis Mischinsulin 30/70 injiziert, und zwar in der morgendlichen Gabe 10 IU und abends 24 IU. Bild 2 zeigt in den Vormittagsstunden zunächst ein Absinken der Zuckerwerte auf unter 60 mg/dl , dem ein Anstieg bis zur abendlichen Insulindosis auf etwa 150 mg/dl folgt, wiederum gefolgt von einem aufgrund der nun größeren



Z_G = fiktiver Blutzucker durch Glucosezufuhr in mg/dl
 Z_L = fiktive Blutzuckererhöhung durch Gesamtsulin in mg/dl
 Z_k = fiktive Blutzuckererhöhung durch körperliche Aktivität (Sport) in mg/dl
 Z_Z = fiktiver Blutzuckerwert bei unberücksichtigten Glucosespeicher in mg/dl
 Z = Blutzuckerwert in mg/dl

Bild 1: Simulation der menschlichen Blutzuckerreglung

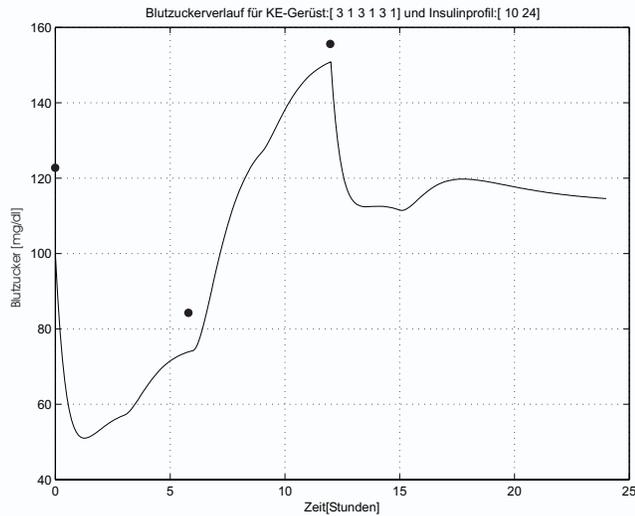


Bild 2: Typischer Simulationsverlauf im Vergleich zu gemessenen Werten

Insulinmenge resultierenden Abfall auf unter 120 mg/dl .

Die für diesen Patienten vorliegenden Messpunkte des Blutzuckers wurden für 6 Uhr früh, 12 Uhr mittags und 18 Uhr abends aus den vorliegenden Protokollen in das Diagramm von Bild 2 übertragen und sind dort als 3 Punkte erkennbar. Natürlich sind die häufig durch polygonartige Geradenzüge interpolierten Messpunkten nur sehr grobe Annäherungen an die dynamischen Verläufe des Organismus, die ja überdies auch noch in sehr kurzen Zeitabständen sehr starke stochastische Schwankungen um einen mittleren Kurvenverlauf herum zeigen. Solche Verfeinerungen könnten in weiteren Untersuchungen an Patienten eingefügt werden, wenn sich Diabetologen bereit erklären würden, dies mit den genaueren klinischen Messverfahren in Angriff zu nehmen. In erster Näherung scheinen jedoch die mit dieser Simulation belegten Vorhersagewerte im Blutzuckerlauf eines einzelnen Patienten mit den von ihm protokollierten realen Werten wenigstens insoweit annähernde Übereinstimmung zu liefern, dass von einer Stimmigkeit des Simulationsmodells ausgegangen werden kann.

Dies kann etwa auch mit Bild 3 und Bild 4 plausibel gemacht werden, in denen die KE-Gerüste zur Erzielung ausgeglichenerer und nicht so stark einbrechender Blutzuckerkurven variiert wurden. Eine andere strategische Vorgehensweise wurde (wie im Fall von Bild 4) durch Erhöhung der Insulin-

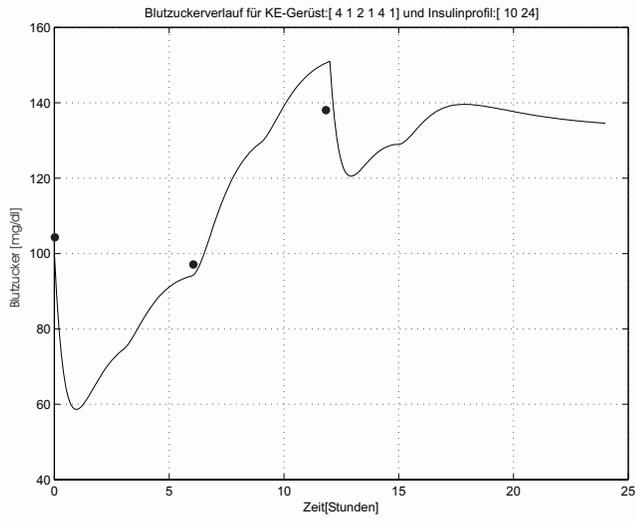


Bild 3: Einfluss abgeänderter Kohlehydratmengen

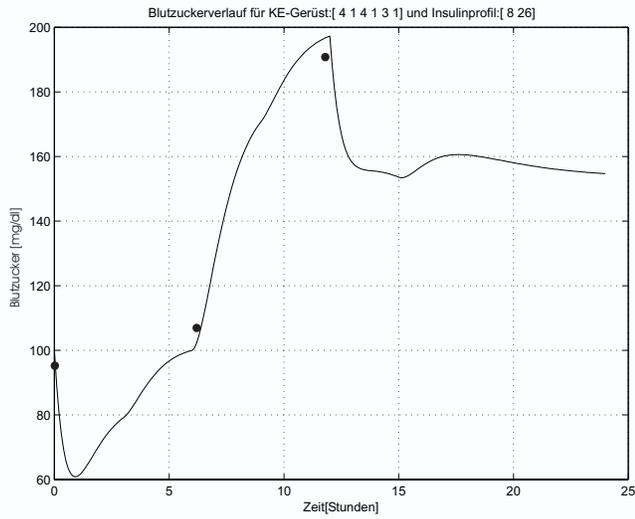


Bild 4: Abänderung von Kohlehydratmenge und Insulinprofil

dosierung versucht. Auch hier liegen die 3 Messwerte im Blutzuckerlauf dieses Patienten in etwa so, wie die nachträglich durchgeführte Simulation es wiedergibt. Es wird daher angenommen, dass das Simulationsmodell für diesen Patienten eine erste grobe Annäherung an die bei ihm tatsächlich real vorliegende Dynamik der Blutzuckerregulation darstellt, was sich durch genauere Bestimmung seiner Parameter und genauere Messverfahren sicher weiter verfeinern liesse.

3 Diätfehler und andere Insulinstrategien

Aus verschiedenen Gründen treten bei nahezu allen Diabetikern gelegentlich gravierende Diätfehler auf, die bezüglich des Blutzuckerlaufs negative Auswirkungen haben. Typisch etwa ist das "Vergessen" rechtzeitiger Kohlehydratzufuhr mit Unterzuckerungsfolgen, aber auch die Zufuhr von zu viel Kohlehydraten (Fehleinschätzung etwa an Frühstückbüffets von Hotels), bei denen sehr hohe Zuckerwerte die Folge sind.

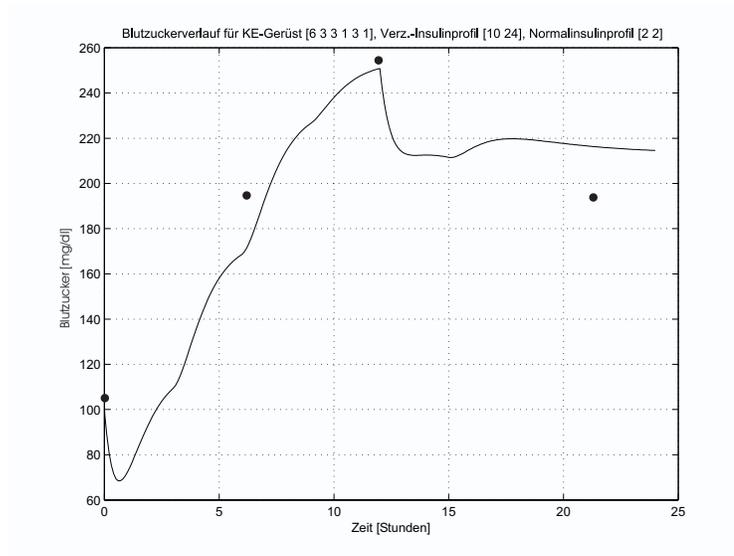


Bild 5: Morgendlicher Diätirrtum und Insulingegensteuerung

Bild 5 zeigt ein Beispiel eines solchen Diätfehlers, wobei zum Frühstück statt 3 KE die doppelte Kohlehydratmenge aufgenommen wurde, und bei der Zwischenmahlzeit um 9 Uhr ebenfalls noch einmal dem Körper 2 KE

mehr als gewohnt zugeführt wurden. Es wurde angenommen, dass dem Patienten sein Diätfehler kurzfristig bewusst wurde, und er sich ohne große zeitliche Verzögerung kurz nach dem Frühstück noch 2 Einheiten Normalinsulin zusätzlich injiziert hat, was er um 18 Uhr angesichts des bei 250 *mg/dl* liegenden Blutzuckerwertes noch einmal mit zum Verzögerungsinsulin zusätzlich injizierten 2 IU Normalinsulin wiederholte. Es ist an den gemessenen Verläufen (hier nun auch noch nachts um 3 Uhr) zu erkennen, dass die Strategie des Patienten, seinen Diätfehler zu beheben, im Prinzip richtig war, jedoch angesichts einer ihm verfügbaren Simulationsmöglichkeit durchaus noch energischer hätte zur Wirkung gebracht werden können.

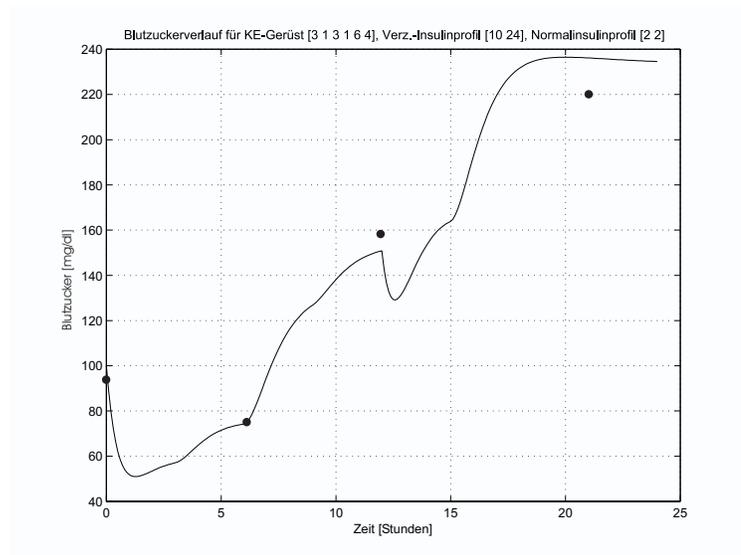


Bild 6: Abendlicher Diätfehler und nicht ausreichende Insulinkompensation

Ganz Ähnliches lässt sich für einen anders gearteten Diätfehler ausführen, wie er in Bild 6 charakterisiert ist. Hier hat der Patient am Nachmittag und am Abend aufgrund von gelegentlich auftretenden Kohlehydrat-„Heisshunger“-Reaktionen erheblich zu viele Kohlehydrate verzehrt, denen durch die abendliche zusätzliche Normalinsulindosis von 2 IU nicht ausreichend entgegengesteuert wurde. Bei Vorliegen einer Schätzvorhersage aus dem Simulationsmodell hätte er vermutlich auch hier energischer mit höheren Insulindosen entgegengesteuert.

Bild 7 zeigt eine weitere typische Situation, bei der versehentlich die

sonst abends gegebene große Insulinmenge am nächsten Tag zum Frühstück gespritzt wird (in diesem Fall hier 24 IU Mischinsulin 30/70). Der Patient hat dies unmittelbar gemerkt und versucht, einem zu starken Abfall seines Blutzuckers dadurch gegenzusteuern, dass er zum Frühstück die doppelte Menge (also 6 statt 3 KE) zu sich nahm. Die durchgezogene Linie zeigt den simulierten Blutzuckerlauf mit einigermaßen abgefangenem Absinken des Zuckerpegels auf leicht unter 60 mg/dl , was zur Mittagszeit wieder zu einer Normalisierung geführt hat. Der Patient hat dann aber wegen des hier bereits festgestellten Blutzuckeranstiegs die mittägliche Kohlehydratmenge um eine KE gesenkt, und beim abendlichen Blutzuckermessen wegen des nach wie vor zu beobachtenden steilen Anstiegs auch die Abendmahlzeit noch einmal um 2 KE gegenüber den sonst 3 KE reduziert. Der Simulationsergebnis zeigt, dass diese Strategie ihre günstige Wirkung entfalten konnte, was sich auch durch einen 3 Uhr nachts gemessenen Blutzuckerwert von etwa 110 mg/dl verifizieren lässt. Darüber hinaus reduzierte der Patient auch die abendliche Insulindosis, um den Abfall des Blutzuckers aufgrund dieser Injektion zu mindern.

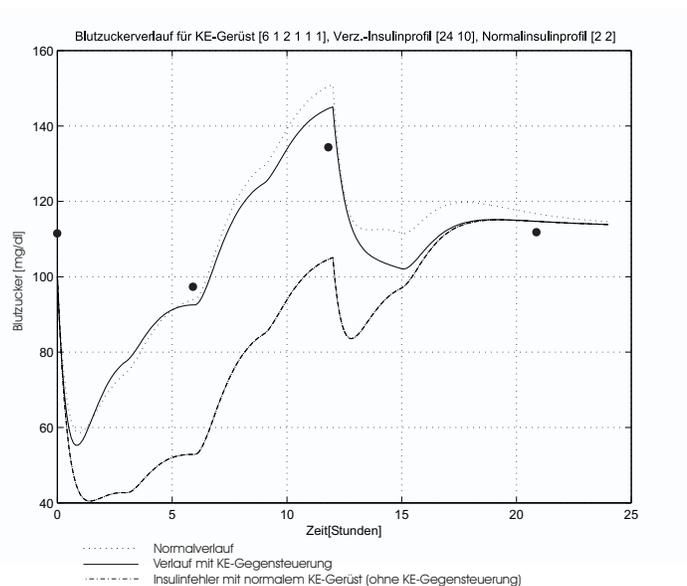


Bild 7: Versehentliche Insulinüberdosierung und Kompensationsversuch durch abgeändertes KE-Gerüst

Bild 7 zeigt zum Vergleich die durch die Simulation ebenfalls prognostizierbare Blutzuckerkurve für den Fall, dass keine KE-Gegensteuerung er-

folgt wäre. Tagsüber wären die Blutzuckerwerte wenigstens für 10 Stunden zu niedrig gewesen.

Natürlich ist die Anwendbarkeit eines solchen Simulationsmodells auch etwa für die Untersuchung unterschiedlicher Insulinstrategien etwa bei der intensivierten Behandlungsweise einsetzbar und könnte so in der Hand von Diabetologen eine schnellere Einstellung von Patienten erlauben. Auch könnten Mischtherapien mit sich ergänzender Gabe von Insulininjektionen und oralen Präparaten in solchen Simulationen ausprobiert werden, und so das Verhalten von Patienten auf derartige Therapieformen am Computer vorhergesagt werden. Damit würden ähnliche Vorteile erreicht werden, wie sie seinerzeit durch die Einführung elektronischer Neuronenmodelle mit der Möglichkeit zur zerstörungsfreien Messung angestrebt wurden und inzwischen längst selbstverständlich geworden sind.

4. Verfeinerung der Simulation und Perspektiven einer weiteren Anwendung

Es wurde oben schon betont, dass die vorgelegten Simulationsdaten und der Vergleich mit gemessenen Werten, ebenso wie die Abschätzung der bei der Simulation zugrunde gelegten Konstanten und Verstärkungsfaktoren der einzelnen dynamischen Blocks nur in bezug auf einen einzelnen Typ-2-Diabetiker Aussagen erlauben. Darüber hinaus muss betont werden, dass die Genauigkeit der Zuckerbestimmung bei diesem Patienten nur im Rahmen der Ungenauigkeitswerte patientenüblicher Messgeräte liegt.

Zur weiteren Evaluierung eines solchen Regulationsmodells für den menschlichen Blutzucker wäre es nun unabdingbar, dass Diabetologen mit klinischen Möglichkeiten insbesondere mit einer höheren Messgenauigkeit eine Verfeinerung dieses Simulationsmodells ermöglichen, wobei dann auch weitere Fragen erforscht werden müssten, die etwa die individuellen Parametersätze jedes einzelnen Patienten, seine eigene Restinsulinproduktion und seine Insulinresistenzfaktoren zu gewinnen gestatten.

Hierbei bleibt zunächst eine gute Hoffnung, dass die Struktur als solche sich von Patient zu Patient und auch unter den unterschiedlichen Typen von Diabetikern nicht nennenswert unterscheidet, und sich vielmehr die Unterschiede in starken parametrischen Unterschieden ausdrücken lassen.

Ein vorläufig noch in weiter Ferne liegender Zielpunkt solcher Forschungen könnte es aber letzten Endes sein, dass – zunächst in der Hand von Diabetologen – und zunehmend dann auch mit wachsender Leistungsfähigkeit von handelsüblichen PCs in der Hand von betroffenen Patienten Simulationsprogramme dieser Art parametrisch auf den einzelnen Patienten zugeschnit-

ten werden können, und ihm selbst erlauben, gewisse Vorausschätzungen über seine Blutzuckerverläufe zu treffen und vorsichtige Anpassungen von Kohlehydrat- und Insulinmengen täglich durchzuführen.

Die für viele Länder der Welt befürchteten Zuwachsraten für Diabeteserkrankungen lassen erwarten, dass sich die Diabetologen zunehmend solchen Simulationsmodellen zuwenden werden. Inwieweit die bisherigen Ansätze aus der hier vorgelegten Arbeit brauchbar sind, werden erst weitere konkrete Forschungen der Fachmedizin zu beurteilen gestatten.

REFERENCES

1. WOLFGANG WEBER, MATTHIAS ORTMANN UND GERD NOWACK: *Modellbildung der menschlichen Blutzuckerregulation – erste Ansätze für eine Simulation der dynamischen Abläufe*. Facta Universitatis, Ser.: Elect. & Energ., Vol. 12, Nr. 1 (1999), pp. 25-39. <http://factaee.elfak.ni.ac.yu>